

# Современные направления в создании трансплантатов органов

Лудзиш Ольга

**HUMAN  
ORGAN  
FOR TRANSPLANT**

**INEOS**  
СТУДЕНЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

# ЗАЧЕМ ЧТО-ТО МЕНЯТЬ?

1. Забор органа реципиента
2. Определение момента смерти реципиента  
(Надежность диагностики смерти)
3. Сложность доставки органов
4. Отторжение трансплантата,  
Иммунологическая несовместимость
5. Нехватка органов
6. Распределение уже имеющихся органов и  
тканей реципиента



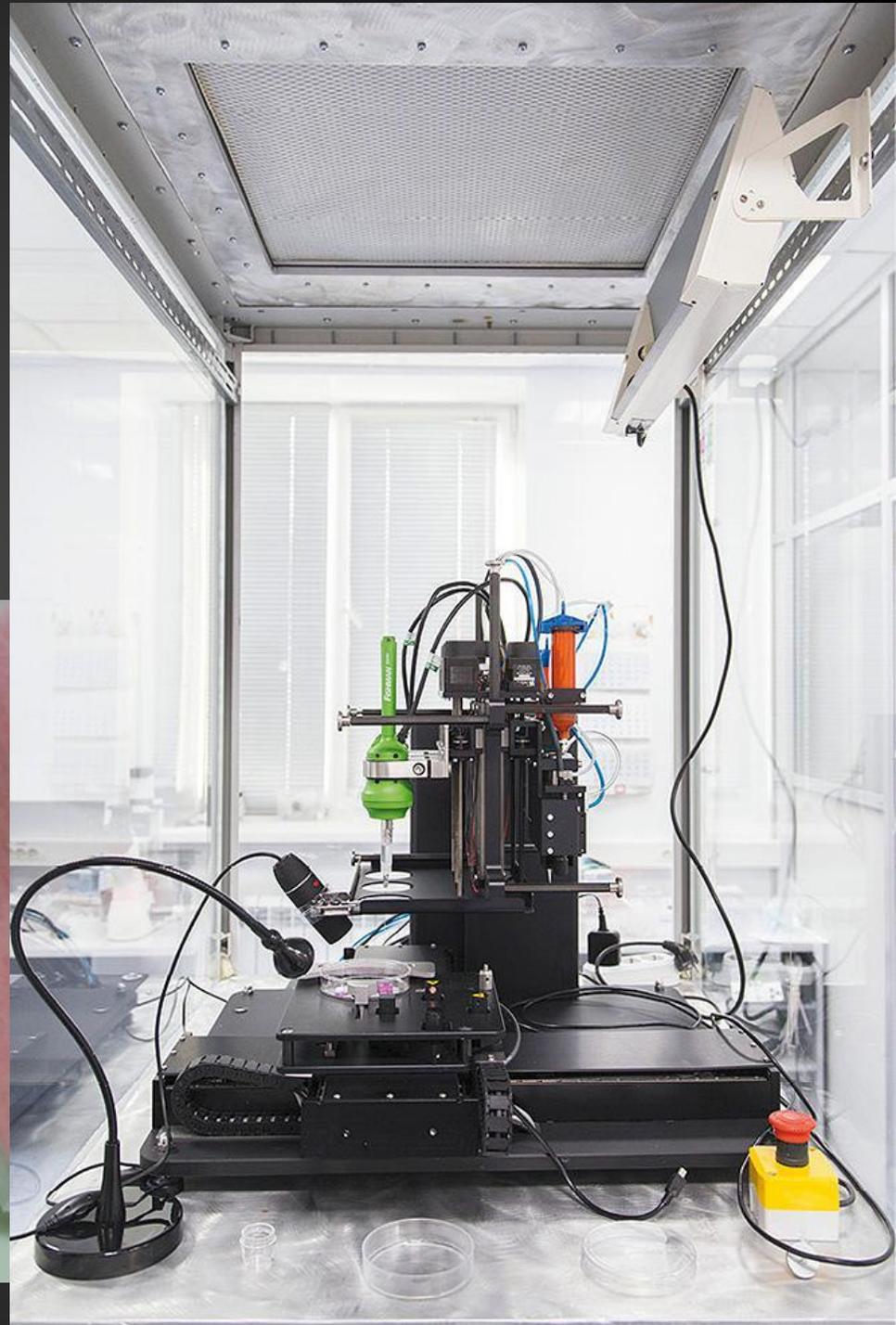
# КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ

- ▶ **ксенотрансплантация цельного органа** - исходный орган животного, например почка или печень, пересаживается человеку;
- ▶ **ксенотрансплантация клеток и тканей** - трансплантация тканей или клеток животного происхождения без какой бы то ни было хирургической связи кровеносных сосудов животного с кровеносными сосудами реципиента;
- ▶ **экстракорпоральная перфузия** - кровь человека циркулирует вне человеческого организма через орган животного происхождения, например печень или почку, или через биологический искусственный орган, созданный посредством культивирования животных клеток на искусственной матрице;
- ▶ **воздействие на живой материал животного происхождения** - физиологические жидкости, клетки, ткани или органы человеческого организма удаляются из организма, вводятся в контакт с клетками, тканями или органами животного и затем снова пересаживаются в организм человека.



# 3D-БИОПРИНТИНГ

- ▶ **3D-биопринтинг** — технология создания объёмных моделей на клеточной основе с использованием 3D-печати, при которой сохраняются функции и жизнеспособность клеток



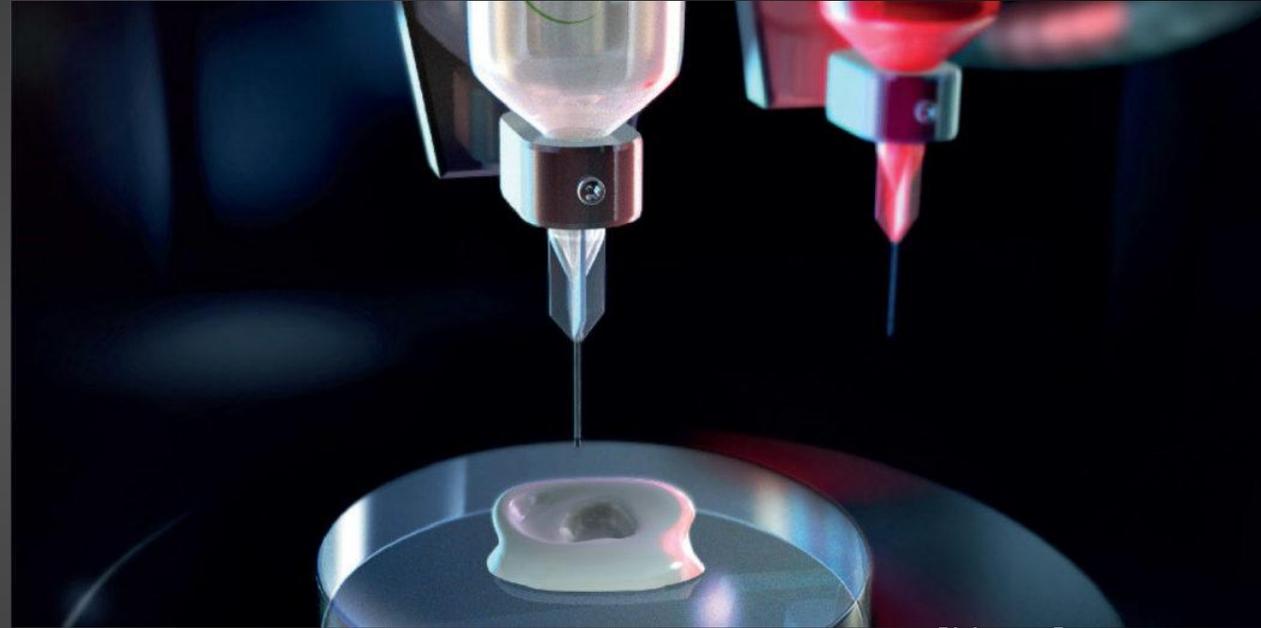
# СТРУЙНЫЕ

- ▶ **Струйные** - хранят биологический материал в картриджах, который распыляется на гидрогелевую подложку, как краска на бумагу.
- ▶ **Недостатки** — неточный выброс капель и закупорка распыляющего сопла с возможной гибелью клеточного материала. Струйная печать органов на принтере не подходит для вязких материалов, поскольку они не распыляются.
- ▶ Область применения ограничивается восстановлением костной, хрящевой ткани, мышц и кожи.
- ▶ **Достоинства** — дешевизна и массовая воспроизводимость.



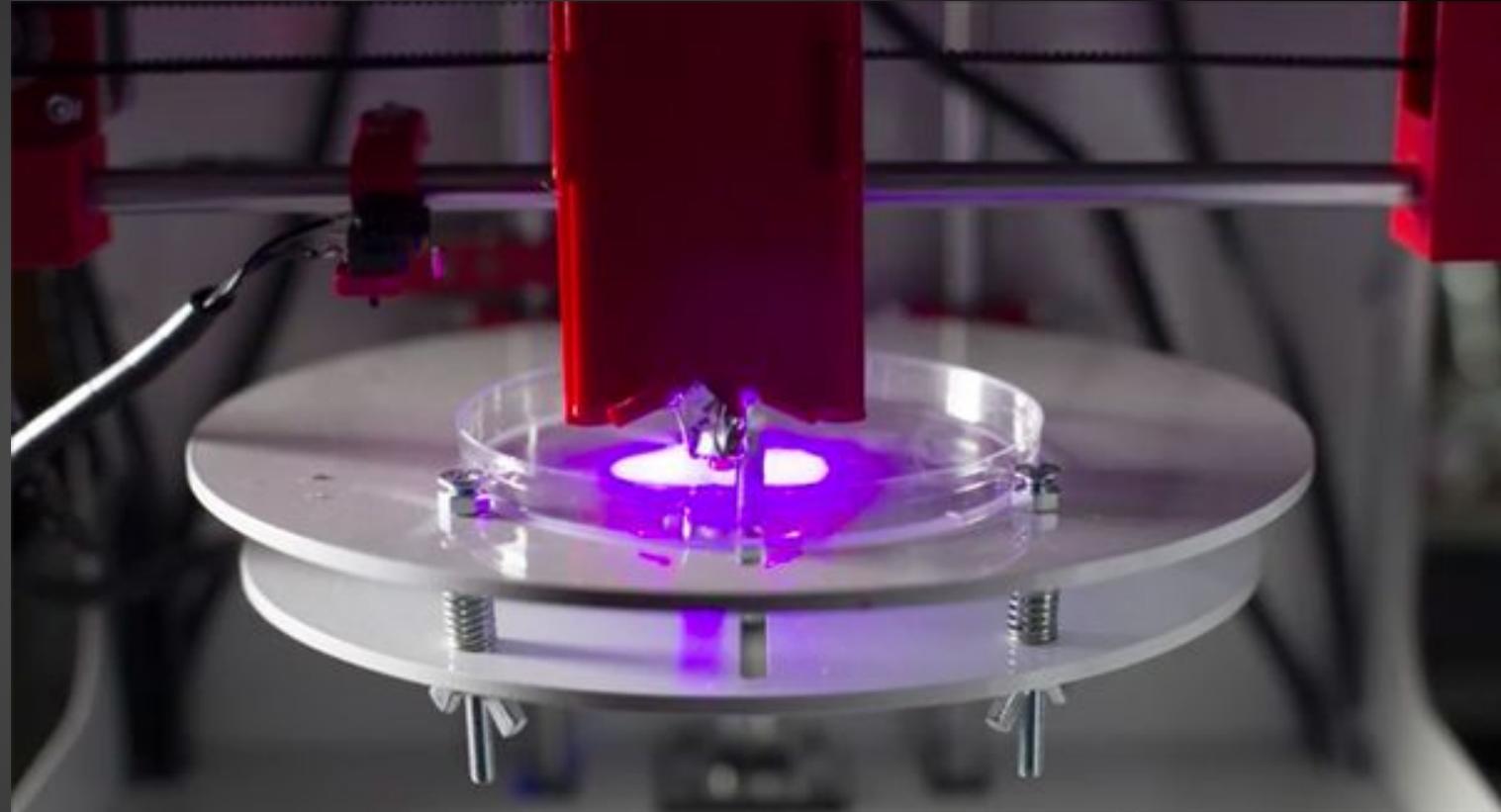
# МИКРОЭКСТРУЗИОННЫЕ

- ▶ Для печати используется пневматическая подача материала в подвижную головку-экструдер, которая укладывает клетки. Чем больше головок, тем точнее и быстрее работает принтер.
- ▶ **Недостатки** — чем плотнее укладываются клетки, тем меньше их выживает. При сопоставимой плотности укладки, от микроэкструзионной печати погибает больше клеток, чем при струйной печати.
- ▶ **Достоинства** — подходит для 3D печати органов высокой плотности, тонкая настройка подачи материала за счет регулирования давления.



# ЛАЗЕРНЫЕ

- ▶ Используют лазер для нагревания стекла с жидким клеточным субстратом. В точке концентрации луча создается избыточное давление, которое выталкивает клетки на нужный участок подложки. Между лучом и стеклом с биоматериалом размещается отражающий элемент, которая снижает мощность луча.
- ▶ **Недостатки** — повышенное содержание металла в клетках от испарения отражающего элемента. Цена.
- ▶ **Достоинства** — контролируемая вплоть до отдельных клеток, укладка биоматериала.



# Как это работает?

1. Забор жировой ткани от пациента, из неё методом последовательной обработки клеток получают необходимые конструкционные элементы
2. Создаётся трёхмерная модель органа, конвертируется в CAD-файл, затем этот отдаётся 3D-принтеру, который умеет печатать нашими клетками и понимает в какую точку трехмерного пространства ему нужно «уложить» конкретный тип клетки
3. На выходе – тканевый конструкт, который надо поместить в специальную среду, пока не начались проблемы с гипоксией
4. В биореакторе тканевый конструкт «созревает». Потом орган можно «трансплантировать» пациенту.



Получение модели органа. Нужно где-то взять схему. Это довольно просто.

Получение самих клеток. Очевидно, нам нужен материал для печати органа.

Сборка принтера, чтобы клетками можно было печатать (проблемы с образованием структуры органа).

Гипоксия (отсутствие кислорода) во время создания органа.

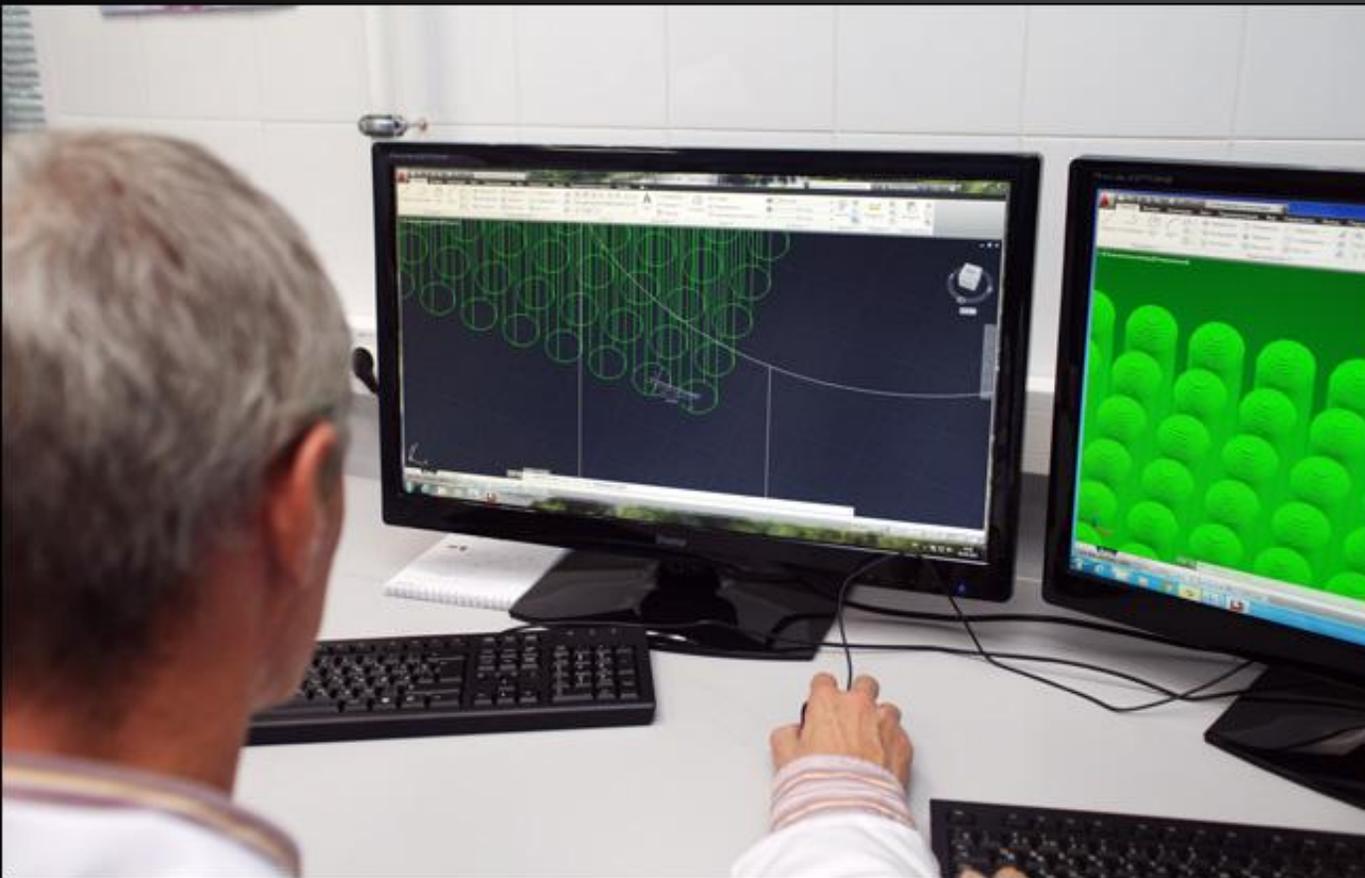
Реализации питания органа и его созревание до готовности.

## Очевидные СЛОЖНЫЕ МОМЕНТЫ



Итак, 3D-принтер – это только часть успеха фабрикации органов: его нужно обеспечить чертежом, материалом, а затем полученную модель органа из клеток ещё вырастить

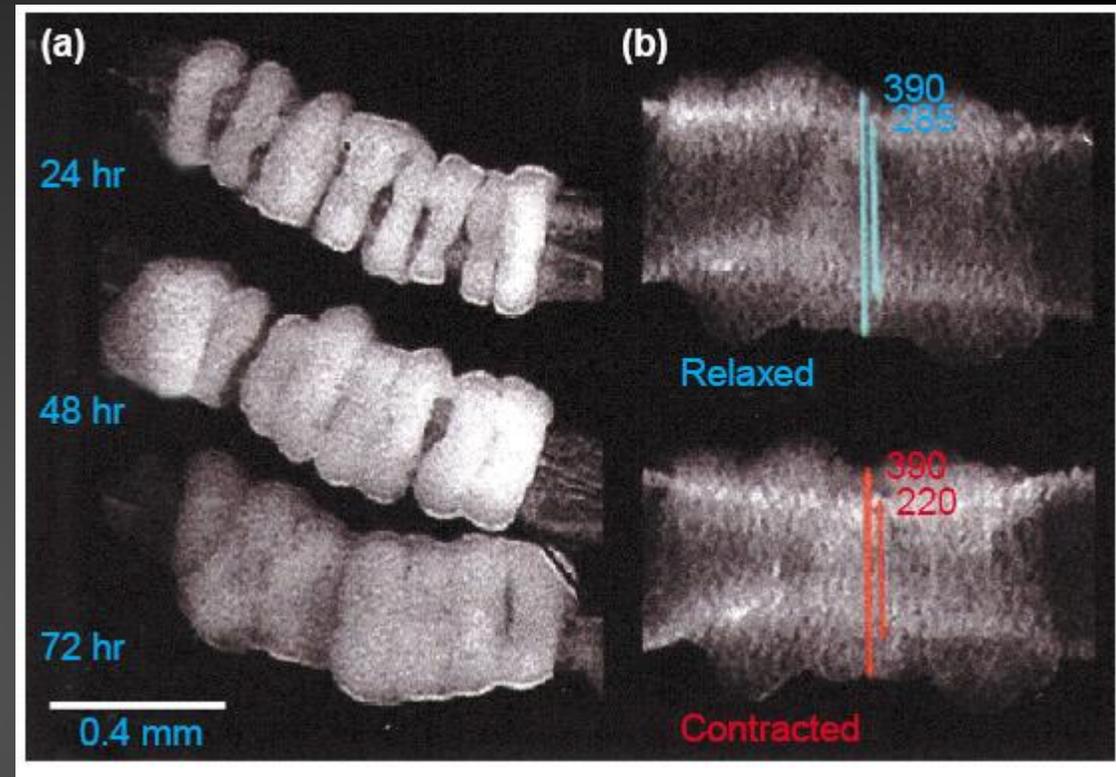
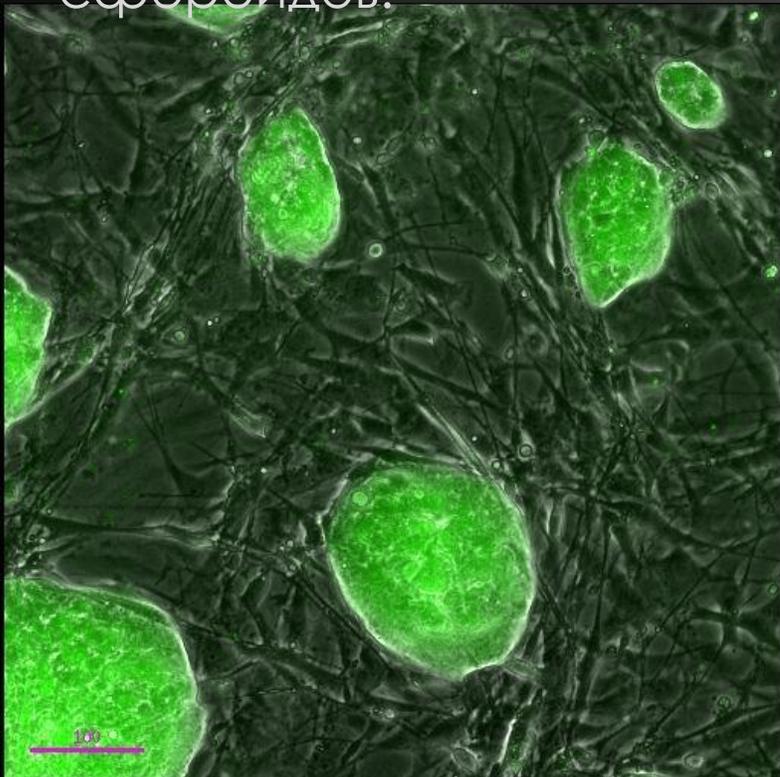
# МОДЕЛЬ ОРГАНА



- ▶ Итак, берётся САD-файл (сейчас — формат stl) с моделью органа.
- ▶ Проще всего получить модель, сделав трёхмерное сканирование самого пациента, а затем доработав данные на компьютере.

# МАТЕРИАЛ

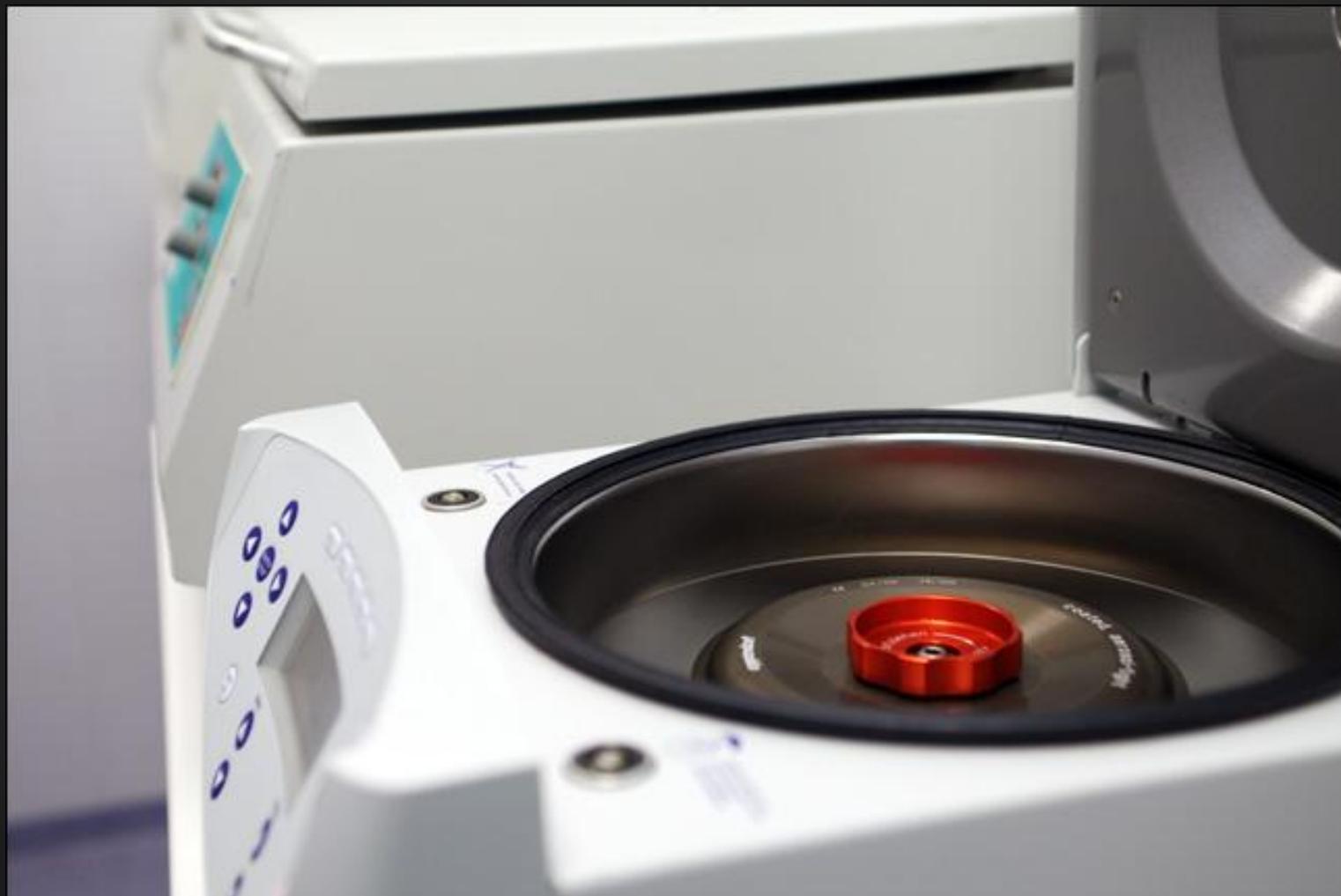
Берётся материал – тканевые сфероиды, которыми будет идти запечатка. В качестве основы используется гидрогель, выполняющий функции соединительной структуры. Затем 3D-принтер печатает орган из этих тканевых сфероидов.



В углубление помещается клеточная суспензия, затем клетки срачиваются, и образуется шарик – **СФЕРОИД**.

клетки в сфероидах имеют более высокую резистентность к стрессу, радиации и другим «неблагоприятным» факторам, что снижает вероятность изменения кариотипа этих клеток на этапе *ex vivo*

*Центрифуга. Первый этап отделения материала из жировой ткани.*



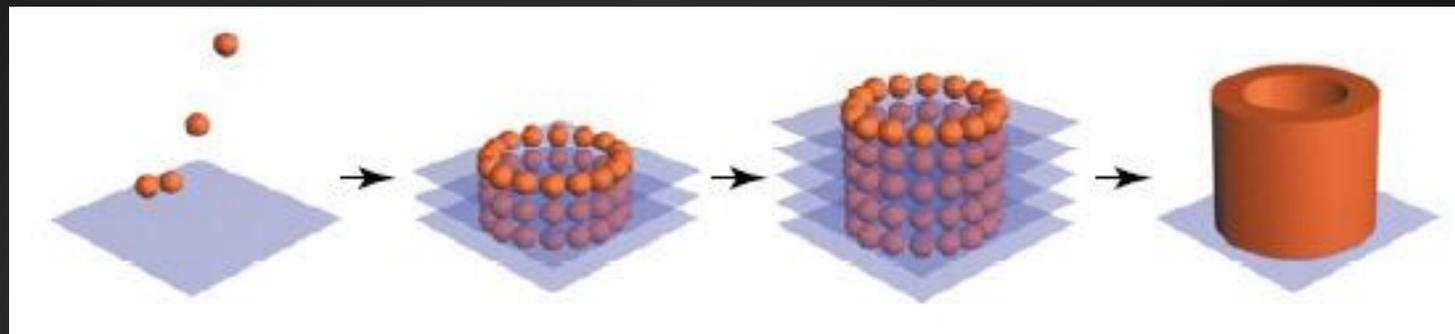
# ОБРАБОТКА КОНСТРУКЦИОННЫХ БЛОКОВ

- ▶ Следующая проблема – клетки в картридже горят желанием срастись. Тканевые сфероиды должны быть изолированы друг от друга, иначе они начнут срастаться раньше срока. Их нужно инкапсулировать, и для этого используется гиалуроновая кислота. В последствии она быстро «уходит» после печати.



При печати температура повышается до  $36,6^{\circ}$ , сфероиды рассеиваются и клетки постепенно сами формируют природный каркас

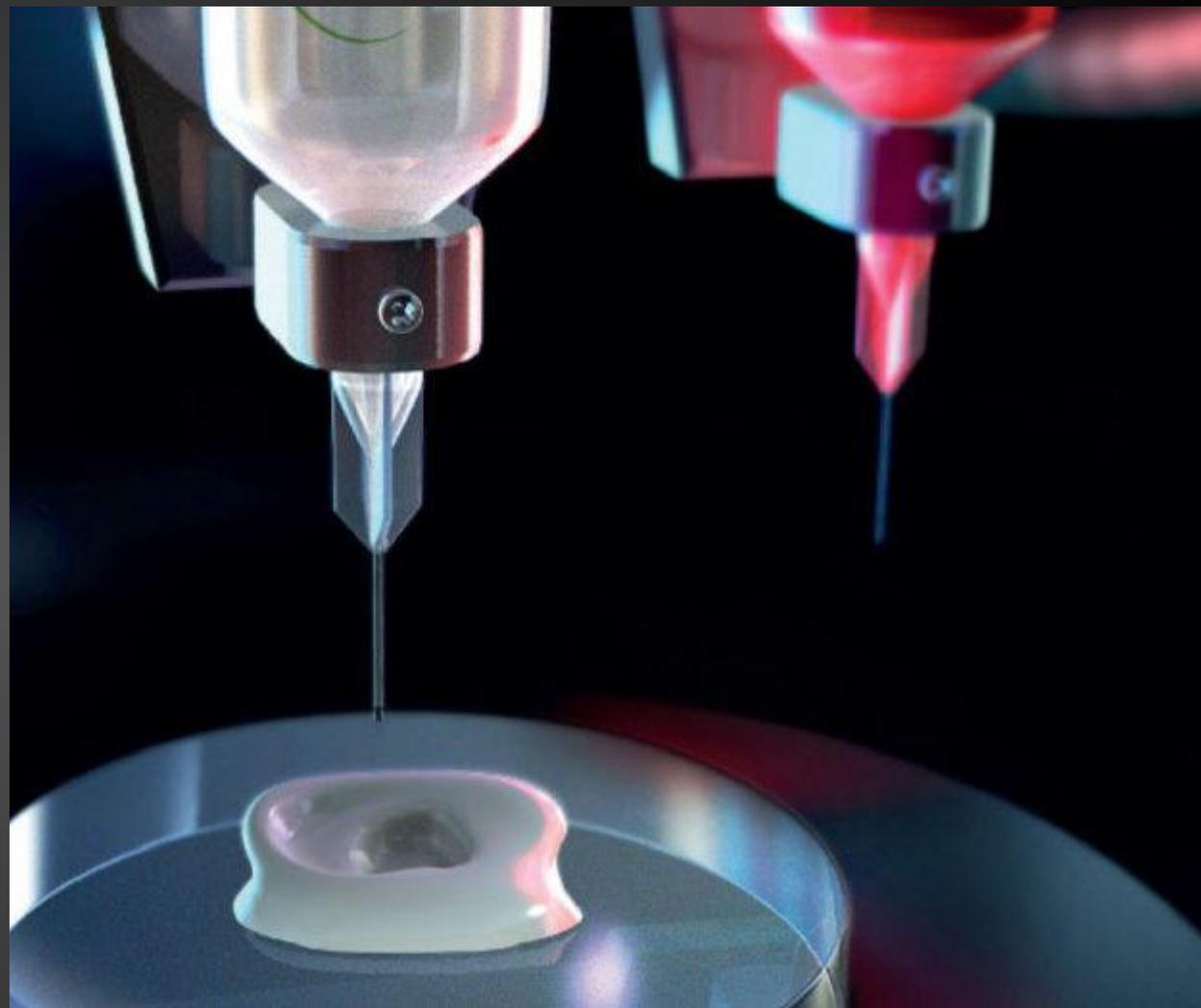
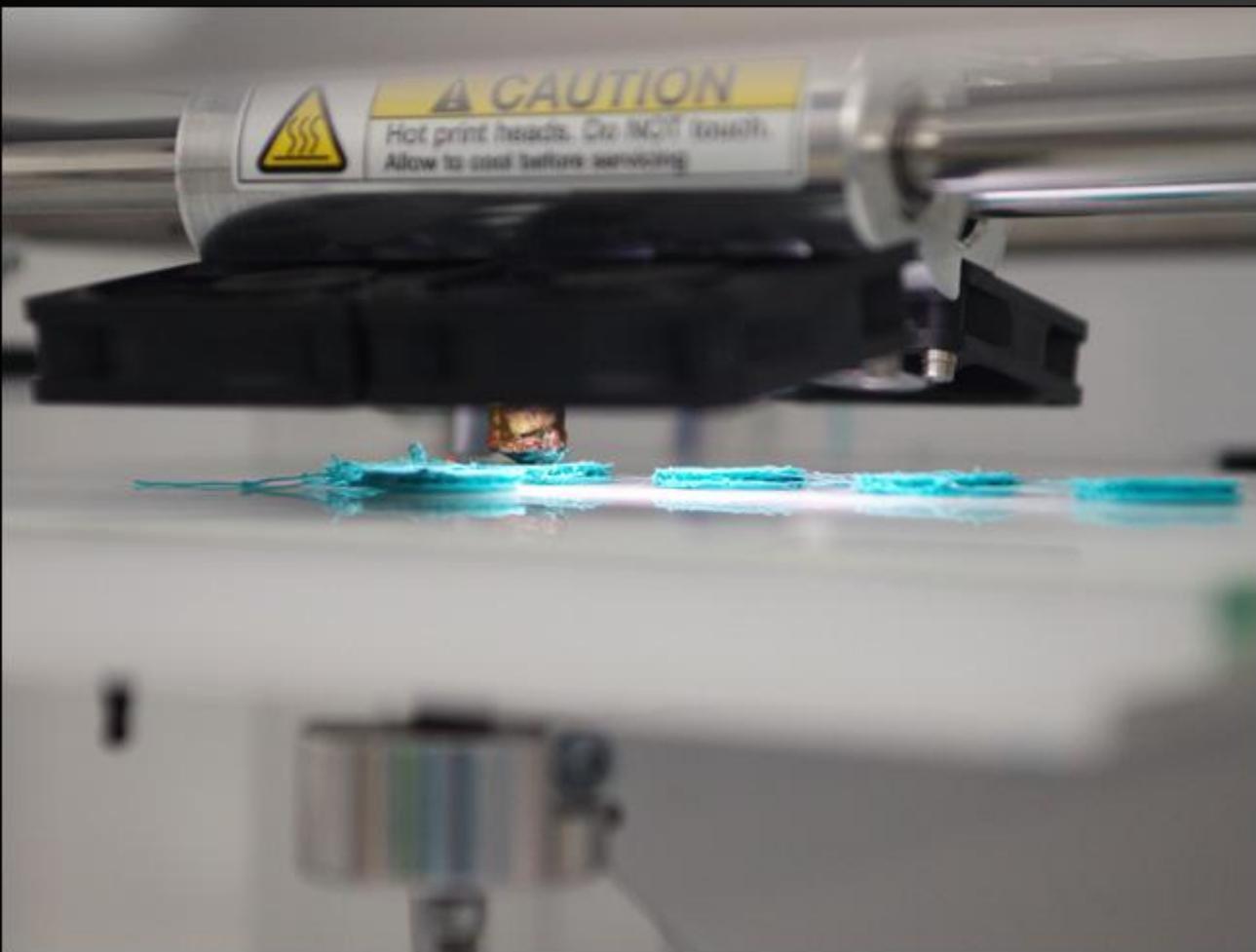
# ПЕЧАТЬ



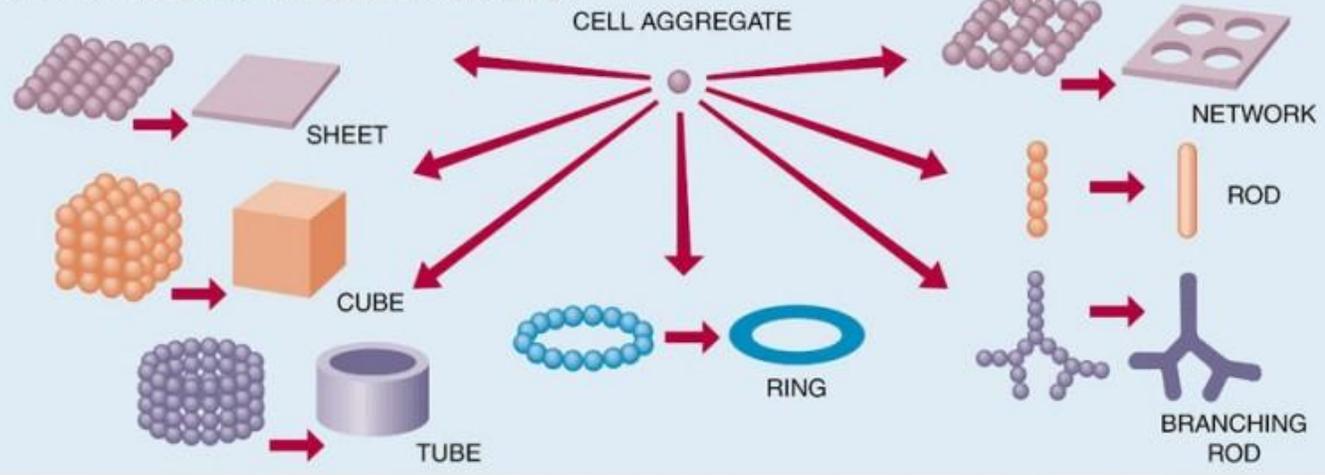
- ▶ Можно последовательно наносить материал ряд за рядом.
- ▶ Затем фибрин легко деградирует в среде и вымывается при перфузии, и остаётся только нужная ткань.

Принтер печатает слоями по 250 микрон: это баланс между оптимальным размером блока и риском гипоксии в сфероиде

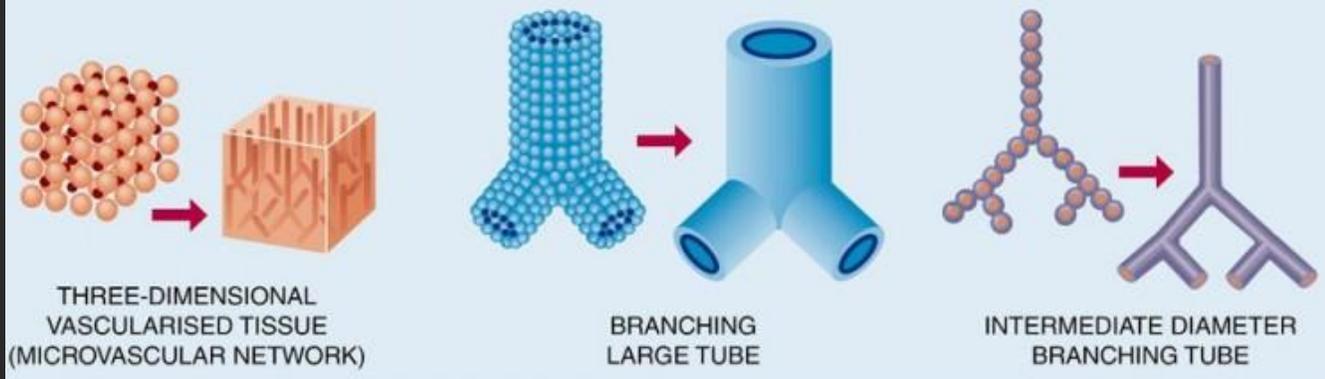




**STEP1 (HOMOCELLULAR CELL AGGREGATES)**



**STEP2 (HETEROCELLULAR CELL AGGREGATES)**



**STEP3 ORGAN (3D VASCULARISED TISSUE)**





# ДЕНЕЖНАЯ СТОРОНА ВОПРОСА

Средняя цена биопринтера — **четверть миллиона долларов**, но доступны и бюджетные модели ценой **до \$10 000**. Большинство принтеров, доступных для покупки — экструзионного типа и работают с каркасной печатью.

- ▶ 3D Bioplotter — \$200,000. Envision TEC, Германия.
- ▶ Novogen MMX — \$250,00. Organovo, США.
- ▶ Biobot 1 — \$10 000. Biobots, США.
- ▶ 3DDiscovery — \$200,000. RegenHU & Biofactory, Швейцария.
- ▶ BioAssemblyBot — \$160 000. Advanced Solutions, Нидерланды.
- ▶ **Поддержка больного аппаратами жизнеобеспечения стоит около \$75 тыс. в год. За 10 лет, больной потратит \$1 млн.** Принтер стоит \$200,000 и примерно столько же — операция. Учитывая, сколько стоит печать органов, операция с применением 3D-биопринтинга удешевляется на 50%.

Челюсть 83-летней женщины из Бельгии поразила остеомиелит. Восстановление стоило дороже и продлилось бы дольше, чем удаление больной челюсти и имплантация распечатанной новой. Команда врачей под руководством профессора Жюля Пукана выполнила операцию и женщина могла говорить сразу после операции. Развитие биопечати приведёт к медицинской практике, где проще удалить поврежденную конечность и вырастить новую, чем лечить травмы, которые сейчас лечат без ампутации.



# ВЫВОДЫ

- ▶ Напечатанные органы лучше протезов и трансплантированных частей тела. Их возможности идентичны родным и они не отторгаются иммунной системой, если созданы из ДНК пациента.
- ▶ Биопринтинг сократит время на получение нужного органа и сохранит жизнь больным, которым нужна незамедлительная пересадка.

